



**АЙДАРГАЛИЕВА**  
**Назипа Ермухамбетовна**

доктор медицинских наук,  
профессор, заведующая  
кафедрой внутренних болезней  
№ 2 Казахского национального  
медицинского университета имени  
С. Д. Асфендиярова, Республика  
Казахстан, Алматы

## Симпатический овердрайв у пациентов с артериальной гипертензией. Ремоделирование миокарда

### Резюме

Гиперактивация симпатической нервной системы (симпатический овердрайв) является центральным механизмом развития артериальной гипертензии. Среди антигипертензивных препаратов только бета-блокаторы без внутренней симпатической активности, например, бисопролол, осуществляют полный контроль симпатической гиперактивации. Высокоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы ингибируют симпатическую активность в сердце и почках, сохраняя  $\beta_2$ -опосредованную вазодилатацию и снижая риск неблагоприятных эффектов, обусловленных блокадой  $\beta_2$ -рецепторов в легких и периферических тканях.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, симпатический овердрайв, частота сердечных сокращений, бета-блокаторы, селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы

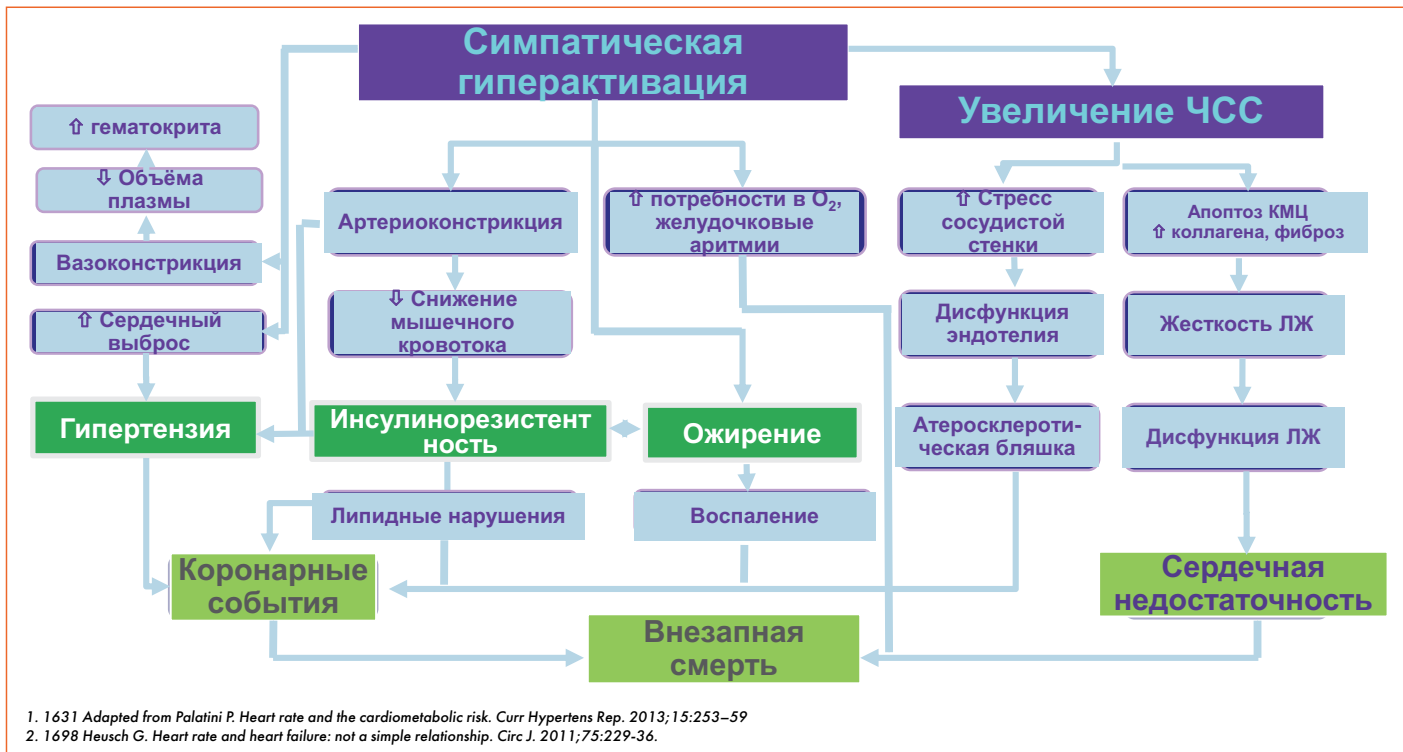
Как известно, симпатический овердрайв, или симпатическая перегрузка, связан с повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) и приводит к развитию множества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взаимодействия между этими факторами риска являются сложными и включают развитие артериальной гипертензии, резистентности к инсулину и диабета, ожирения, нарушений липидного обмена, дисфункции эндотелия и ремоделирование сосудов. В конечном итоге, если их не лечить, эти факторы риска могут привести к развитию сердечной недостаточности, коронарных событий и внезапной смерти [1, 2] (рис. 1).

СНС опосредует действия в сердце, кровеносных сосудах и почках – прежде всего через высвобождение норадреналина. Норадреналин стимулирует  $\beta_1$ -адренергические рецепторы в сердце, чтобы поднять ЧСС и увеличить приток и поглощение кальция, что повышает сократимость миокарда.

ЧСС и ее вариабельность контролируются симпатической нервной системой – активация ее увеличивает ЧСС и снижает вариабельность, в то время как активация парасимпатической ветви снижает ЧСС и увеличивает вариабельность. Более быстрая ЧСС может увеличивать пульсативное напряжение в сосудистой

системе, особенно в точках разветвления, и усиливать атеросклеротические поражения, а также, возможно, разрыв бляшки. Более быстрая ЧСС также увеличивает риск ишемии сердца, уменьшая количество диастолического времени – когда происходит перфузия ЛЖ. Симпатический поток в почку активирует  $\beta$ -адренергические рецепторы, которые увеличивают высвобождение ренина, что, в свою очередь, повышает концентрации ангиотензина и альдостерона, участвующих в гипертрофии ЛЖ и СН [3] (рис. 2).

Таким образом, симпатический овердрайв (симпатическая гиперактивация) – это более широкое понятие, чем просто увеличение частоты сердечных сокращений, и его влияние происходит на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума [4]. Учитывая сегодняшние реалии клинической практики, очевидно, что посредством воздействия на симпатическую гиперактивацию, как на стержень, объединяющий гемодинамические, метаболические факторы, коморбидности и так далее, мы осуществляем коррекцию дисфункции организма больного, его восстановление в целом, и, в конечном итоге, снижаем сердечно-сосудистые риски.



**Рис. 1.** Связь симпатического овердрайва с увеличением ЧСС и множественными сердечно-сосудистыми факторами риска

Потенциальными факторами симпатического овердрайва при АГ (рис. 3) является взаимосвязанный и взаимообусловленный комплекс: наследственно-генетические, центральные и периферические механизмы, а также факторы окружающей среды: образ жизни (гиподинамия, ожирение, злоупотребление алкоголем, курение, употребление наркотиков), различного рода стрессы (психозомоциональный, физический, экологический) [5].

Симпатическая адренергическая активация проявляется на ранних стадиях заболевания, характерна для разных типов АГ и становится более выраженной с увеличением тяжести гипертонического состояния. Адренергические механизмы оказывают существенное влияние на характер суточного профиля АД, участвуют в развитии повреждения органов-мишеней, включая ГЛЖ, поражение почек, ремоделирование сосудов, эндотелиальную дисфункцию, а также ассоциированы с метаболическими нарушениями [6].

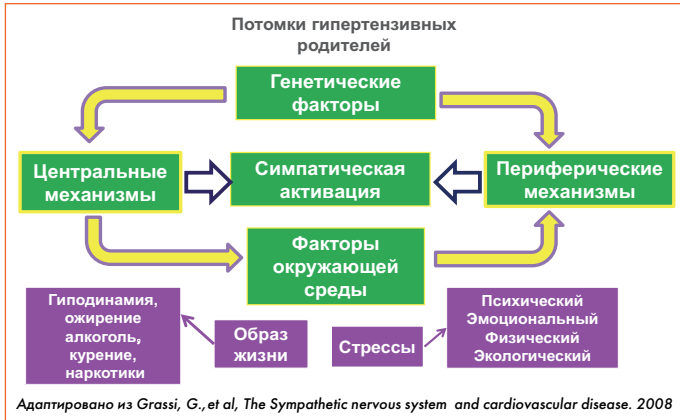
Лица с гиперкинетической пограничной гипертензией демонстрируют более высокие значения сердечного индекса и ЧСС, чем здоровые лица. Блокада β-адренорецепторов приводила к более значительному падению сердечного индекса и ЧСС у лиц с гиперкинетической пограничной гипертензией, чем

в контрольной группе, однако значения оставались выше в группе с гиперкинетической гипертензией. При введении атропина, блокирующего вагусный тонус сердца, сердечный выброс и ЧСС увеличивались в меньшей степени у субъектов с гиперкинетической пограничной гипертензией, чем у контрольных лиц, и далее не отличались от контрольной группы. Эти данные свидетельствуют о том, что повышенный симпатический и пониженный парасимпатический тонус способствуют гиперкинетической предгипертензии [7] (рис. 4).

Исследования прямой нейроадренергической функции почти однозначно показали, что связанный с АГ симпатический овердрайв обнаруживается не только при пограничной АГ, но также



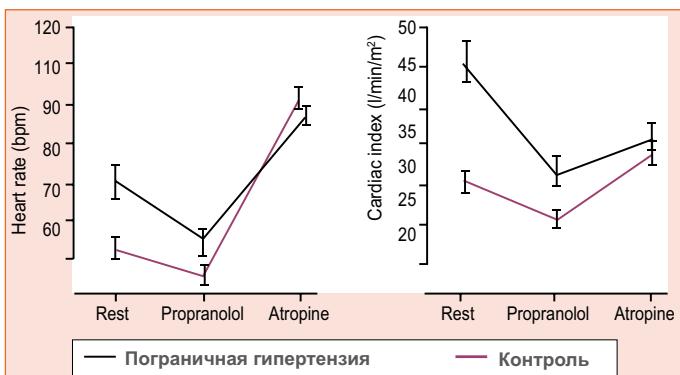
**Рис. 2.** Ключевая роль симпатического овердрайва в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний



**Рис. 3.** Потенциальные факторы, ведущие к симпатической активации при артериальной гипертензии

при легкой и средней степени тяжести и при более тяжелой эссенциальной АГ [8]. При этом при АГ величина симпатической активации идет параллельно с величиной увеличения АД, подтверждая тем самым гипотезу о том, что два явления связаны друг с другом посредством причинно-следственной связи. Кроме того, также показано, что адренергическая гиперактивность обнаруживается при маскированной АГ и АГ «белого халата», то есть у людей, предрасположенных к развитию высокого кровяного давления из-за генетического фона или определенного фенотипа кровяного давления, а также у *dippers*, *nondippers* и *reverse dippers*. Таким образом, имеются убедительные доказательства, указывающие на симпатическую перегрузку как отличительный признак эссенциальной АГ.

Интересно, что эта симпатическая гиперактивность сопровождается ослабленным влиянием блуждающего нерва на сердце. Доказательства этого нарушения получены в исследованиях нормотензивного потомства родителей с гипертонической болезнью. В этой группе спектральный анализ интервала R-R показал уменьшение низкочастотных колебаний сердечного ритма, то есть колебаний, которые, как известно, являются компонентом вариабельности сердечного ритма, отражающим вагусную модуляцию синусового узла [9]. Таким образом, оба отдела вегетативной нервной системы могут быть изменены у людей, которые имеют большой риск развития гипертензии, даже когда явное отклонение артериального давления еще не выявляется. Это еще



**Рис. 4.** Роль симпатической активации и парасимпатического торможения в гиперкинетической пограничной гипертензии

раз указывает на причинную роль вегетативной нервной системы в развитии состояния высокого кровяного давления.

В работе Markus P. Schlaich et al. исследована связь между региональным симпатическим тонусом и гипертрофией ЛЖ у людей [10]. При исследовании общей системной и регионарной симпатической активности с помощью методов дилуции и микро-нейрографии у нелеченных пациентов с АГ с ЭхоКГ-подтвержденной ГЛЖ, у лиц с гипертензией с аналогичным АД, но без ГЛЖ, и у сопоставимых по возрасту нормотензивных контрольных лиц были получены следующие данные: спилловер НА из сердца («noradrenaline spillover», метод количественной оценки выделения норадреналина из синаптических щелей, основанный на изотопном разбавлении меченого тритием норадреналина) был в 2 раза выше у больных АГ и ГЛЖ, тогда как он не различался у больных с АГ, но без ГЛЖ и нормотензивных лиц. Аналогично, мышечная симпатическая нервная активность (МСНА) была выше у больных с АГ и ГЛЖ, но не при АГ без ГЛЖ и у нормотензивных лиц. Почечная симпатическая активность не отличалась у гипертензивных пациентов с ГЛЖ или без нее, но была выше в обеих гипертензивных группах по сравнению с нормотензивными лицами. Наблюдалась положительная корреляция между ИМЛЖ и спилловером сердечного НА со спилловером НА всего тела для объединенной группы пациентов с АГ и субъектов с нормотензией, но не для почечного спилловера НА и ИМЛЖ. Когда рассматривались только 2 группы с АГ, положительная корреляция была очевидна только между ИМЛЖ и спилловером НА в сердце ( $r 0,44$ ;  $P \leq 0,05$ ). [10]. Эти результаты показывают, что гипертрофия ЛЖ при АГ связана с повышенной симпатической активностью, в значительной степени ограниченной сердцем, и что повышенное высвобождение НА в сердце связано с развитием гипертрофии ЛЖ.

Помимо ГЛЖ, негативное влияние повышенного АД на сердце заключается в соединительнотканной перестройке миокарда с накоплением в его интерстициальной ткани коллагеновых волокон и повышением ригидности сердечной мышцы. Согласно данным исследований,  $\beta$ -адреноблокаторы способны уменьшать жесткость миокарда посредством влияния на метаболизм коллагена. В частности, S. Xiang et al. [11] на модели грызунов с индуцированной ГЛЖ показали, что биспролол интенсифицирует деградацию коллагеновых волокон в миокарде и угнетает их синтез. Кроме того, в данной работе биспролол снижал образование коллагена Iа типа и фактора роста соединительной ткани – веществ, занимающих центральное положение в процессах синтеза белков внеклеточного матрикса и активации пролиферации фибробластов в миокарде. Сходные результаты получены M. Fukui et al., которые изучали влияние биспролола на обмен коллагена у 62 пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса [12]. Авторы пришли к выводу, что функциональное восстановление ЛЖ на фоне лечения данным  $\beta$ -адреноблокатором, помимо снижения ЧСС, тесно связано со способностью биспролола изменять метаболизм коллагена в сердце. Можно также предположить, что биспролол влияет на обмен коллагена в сердце путем модуляции активности РААС, поскольку симпатические нервные окончания иннервируют юкстагломерулярный аппарат почек, являясь одним из центральных звеньев в регуляции высвобождения ренина и, помимо этого, влияют на скорость

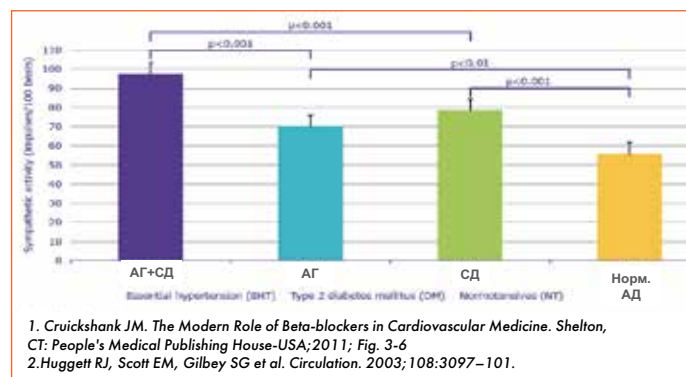
клубочковой фильтрации и реабсорбцию натрия в почках. Воздействие на эти процессы с помощью  $\beta$ -адреноблокаторов служит, вероятно, аддитивным механизмом гипотензивного действия данной группы препаратов [12].

В таблице 1 сведены результаты исследования симпатического нейронного драйва различными методами (определение плазменного норадреналина, мышечной симпатической нервной активности и избытка меченого тритием норадреналина в органах и тканях) при состояниях, характеризующихся **повышением АД** [9].

Симпатическая гиперактивность была обнаружена у пациентов с АГ, как у мужчин, так и у женщин, хотя у женщин ее величина была особенно выражена только на более поздних стадиях заболевания. Повышенная активность симпатического нерва была зарегистрирована у молодых, в среднем возрасте и у пожилых больных с гипертензией; при гипертензии, вызванной беременностью; при систоло-диастолической гипертензии или изолированном повышении систолического АД. То же самое было обнаружено у пациентов с высоким кровяным давлением и метаболическими факторами риска, такими как ожирение, метаболический синдром или СД. Эти наблюдения привели к заключению, что при гипертензии симпатическая гиперактивность является обобщенным явлением, независимо от разнородных клинических аспектов, сопровождающих состояние высокого АД. Действительно, в исследованиях, которые включали контрольные группы, симпатическая активность была значительно выше у страдающих ожирением гипертоников, чем у худых, возможно, потому, что ожирение часто сопровождается инсулинорезистентным состоянием, которое повышает уровень циркулирующего инсулина, симпатостимулирующий эффект которого известен.

**Симпатическая активность также повышена у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД) 2-го типа.** На рисунке 5 представлены прямые записи симпатической нервной активности у пациентов с одной только гипертензией, одним только диабетом, и одновременно с гипертензией и диабетом. По сравнению с нормотензией, каждое заболевание, и АГ, и диабет, связаны с

повышенной симпатической нервной активностью. Сочетание гипертензии и диабета связано с наибольшей активностью симпатического нерва, чем при любом из этих заболеваний. Последующие доказательные результаты свидетельствуют о том, что эта повышенная симпатическая активность способствует резистентности к инсулину у пациентов с диабетом и / или гипертензией, а также к повышенному риску, связанному только с диабетом и гипертензией, и к еще более усиленному риску, когда они присутствуют в сочетании [13, 14].



**Рис. 5.** Повышение симпатической активности у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом

**Симпатическая активность является предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.** Во-первых, активность симпатической нервной системы, вероятно, является определяющим фактором вариабельности АД, которая сама по себе является фактором риска сердечно-сосудистой системы независимо от средних значений артериального давления. Во-вторых, симпатическая гиперактивность является независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых патологических или смертельных событий у пациентов с сердечной недостаточностью, терминальной стадией почечной недостаточности, основными сердечными аритмиями, обструктивной болезнью легких, или перенесших острый инсульт [9].

На сегодняшний день предложено несколько потенциальных механизмов симпатического овердрайва у лиц с АГ (рис. 6). Привлекательной гипотезой является то, что симпатическая гиперактивация зависит от чрезмерной адренергической реакции на стимулы окружающей среды, что приводит сначала к **большей вариабельности артериального давления**, а затем к пролонгированному гипертоническому состоянию. Хотя эта гипотеза нашла поддержку в экспериментальных моделях гипертензии, в которых индуцированные хронические стрессы приводят к постоянному повышению кровяного давления, нет таких же убедительных доказательств этого у людей, у которых определение в реальной жизни стресса трудно и наличие стандартизированных и воспроизводимых лабораторией стресс-маневров для изучения долгосрочных эффектов ограничено.

Помимо этого, было предположено, что симпатический овердрайв берет свое начало от **уменьшенного ингибирующего влияния артериальных барорецепторов** из-за ухудшения жесткости артериальной стенки, где эти барорецепторы расположены, с затуханием их способности реагировать на изменения АД.

**Таблица 1.** Состояния, характеризующиеся повышением артериального давления, связанные с симпатической гиперактивацией

Состояние	НА плазмы	МСНА	Spillover НА
АГ мужчины/женщины	↑	↑	NA
Систолическая/диастолическая АГ	↑	↑	↑
ИСАГ	↑=	↑	↑=
Гипертензия у молодых	↑=	↑	↑
Гипертензия в среднем возрасте	↑=	↑	↑=
Гипертензия пожилых	↑	↑	=
Гипертензия с/без ночного снижения	↑=	↑	NA
Гипертензия с ожирением	↑	↑	↑
Гипертензия с МС	↑=	↑	↑
Гипертензия с СН	↑	↑	↑
Гипертензия с ХПН	↑	↑	NA
Гипертензия у беременных	↑=	↑	NA
Истинно резистентная гипертензия	↑=	↑	NA

Однако, этот рефлекторный механизм, как полагают, более активно участвует в стабилизации артериального давления, чем при определении его среднего уровня. Кроме того, в организме человека с артериальной гипертензией артериальные барорефлексы теряют большую часть своей способности контролировать ЧСС, однако продолжают эффективно модулировать АД и симпатическую активность. Эти наблюдения ослабляют барорефлекторную гипотезу, хотя полностью не исключают ее возможную роль в поддержании и развитии симпатического овердрайва в силу двух причин. Во-первых, по мере увеличения АД, барорефлекторно расширяется диапазон кровяного давления и симпатической модуляции; этот феномен сдвига помогает стабилизировать как АД, так и симпатическую активность при более высоких значениях. Во-вторых, увеличение симпатической перегрузки может быть благоприятно снижением ингибирующего влияния сердечных рецепторов растяжения, которое встречается, когда связанная с гипертензией диастолическая дисфункция и ГЛЖ уменьшают стимулы, на которые эти рецепторы реагируют (изменения в объеме миокарда и сократимости миокарда) [9].

Другие возможные механизмы – **стимуляция хеморецепторов ишемической гипоксией, повышенное влияние афферентных симпатических нервных волокон; реципрокное возбуждающее влияние между симпатической нервной системой, метаболической и гуморальной системами также участвует в сердечно-сосудистой регуляции.** Доказательства потенциальной роли **хеморецепторной стимуляции** как фактора симпатической стимуляции недавно были усилены наблюдением, что гипоксия имеет важное значение для повышенной активности симпатической нервной системы, наблюдаемой у людей с ночным апноэ, часто связанным с ожирением и, как таковым, также широко распространенным при гипертензии. Поддержка гипотезы, которая включает в себя **роль афферентных симпатических нервных волокон**, приходит из наблюдений эффекта снижения

кровяного давления почечной денервацией (которая отсекает афферентные сигналы из почки в головной мозг) у людей с устойчивой артериальной гипертензией. Наконец, имеются доказательства из исследований, проведенных у животных и человека, что **инсулин и лептин увеличивают постгангионарный симпатический приток**, и что **симпатостимулирующие центральные и периферические эффекты также оказывает ангиотензин II.** В этих случаях стимуляция с помощью симпатической нервной системы происходит в виде положительной обратной связи. Таким образом, множественные механизмы потенциально способны активировать симпатическое нервное



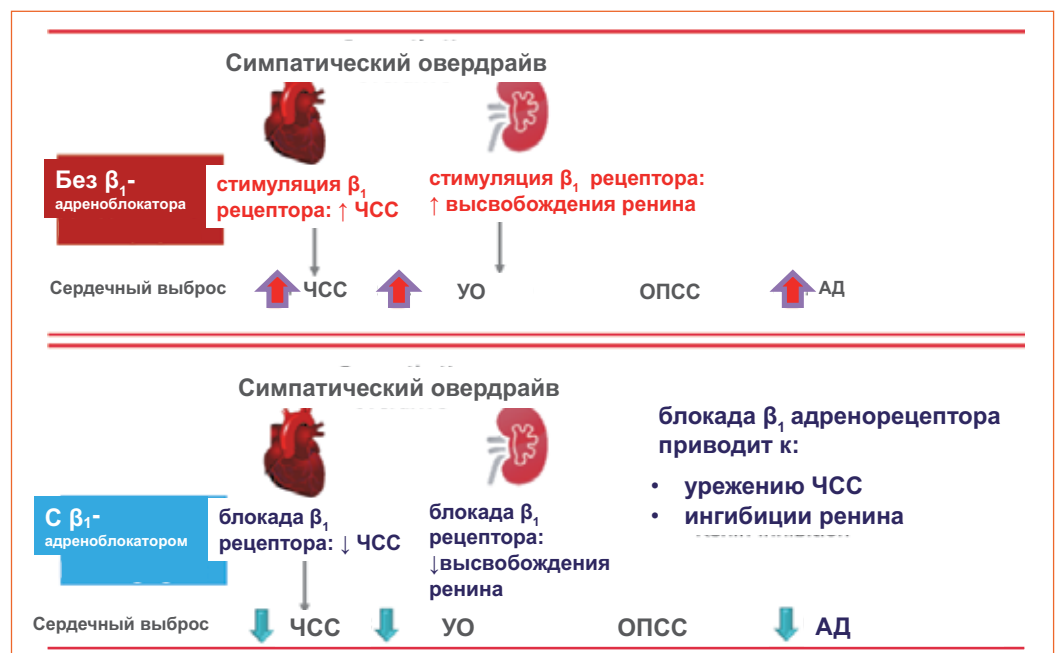
**Рис. 6.** Потенциальные механизмы, отвечающие за симпатическую активацию при артериальной гипертензии

влияние при гипертензии, но относительную важность каждого из них на различных этапах или типах гипертензии еще предстоит уточнить [9].

**Модуляция симпатической активации – важная цель антигипертензивной терапии**

Как уже упоминалось, повышенная ЧСС является фактором повышенного риска смертности от ССЗ. Но все ли медикаментозные средства, снижающие ЧСС, могут снизить симпатический овердрайв, последствия которого выражаются не только в ускорении ЧСС?

На сегодняшний день можно убедительно утверждать, что среди трех групп препаратов, снижающих ЧСС (бета-блокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ингибитор f-ионных каналов ивабрадин) только ББ без внутренней симпатомиметической активности (ВСМА), уменьшая ЧСС, снижают симпатическую гиперактивацию. Действие недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (изоптина и дилтиазема), связано с уменьшением скорости нервной проводимости и



**Рис. 7.** Симпатический овердрайв: обоснование эффективности  $\beta$ -блокады

**Таблица 2.** Влияние антигипертензивных препаратов разных групп на активность симпатической нервной системы

Класс лекарств	Влияние на активность периферической симпатической нервной системы	Влияние на активность сердечной симпатической нервной системы
Центральные симпатолитики	Выраженное снижение	Снижение
Альфа-блокаторы	Выраженное снижение	Без изменений
Тиазидные диуретики	Выраженное увеличение	Без изменений
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Снижение	Без изменений
Бета-блокаторы	Снижение	Выраженное снижение
Антагонисты кальция короткого действия	Выраженное увеличение	Выраженное увеличение
Антагонисты кальция длительного действия	Снижение или без изменений	Без изменений или увеличение
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Снижение или без изменений	Без изменений
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Снижение или без изменений	Без изменений

продлением реполяризации. Ивабрадин снижает ЧСС путем специфического воздействия на If-каналы синусового узла, но не уменьшает симпатическую перегрузку.

Таким образом, исключительно высокоселективные ББ без ВСМА осуществляют полный контроль симпатической активации. Они снижают ЧСС и ударный объем сердца, которые являются основными детерминантами потребления  $O_2$  в миокарде. Наряду с этим, снижение ЧСС и сократимости миокарда с помощью ББ уменьшает пульсирующие силы кровотока в артериальной системе, что может снизить риск разрыва атеросклеротической бляшки [15–18].

Антигипертензивные препараты разных групп оказывают различные эффекты на СНС. Как видно из таблицы 2, одновременно снижают активность и периферической, и сердечной СНС только ББ и центральные симпатомиметики. Однако последние не воздействуют на такие составляющие симпатического овердрайва как метаболические изменения и стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Они остаются вне поля деятельности этих препаратов. Тиазидные диуретики, БКК короткого

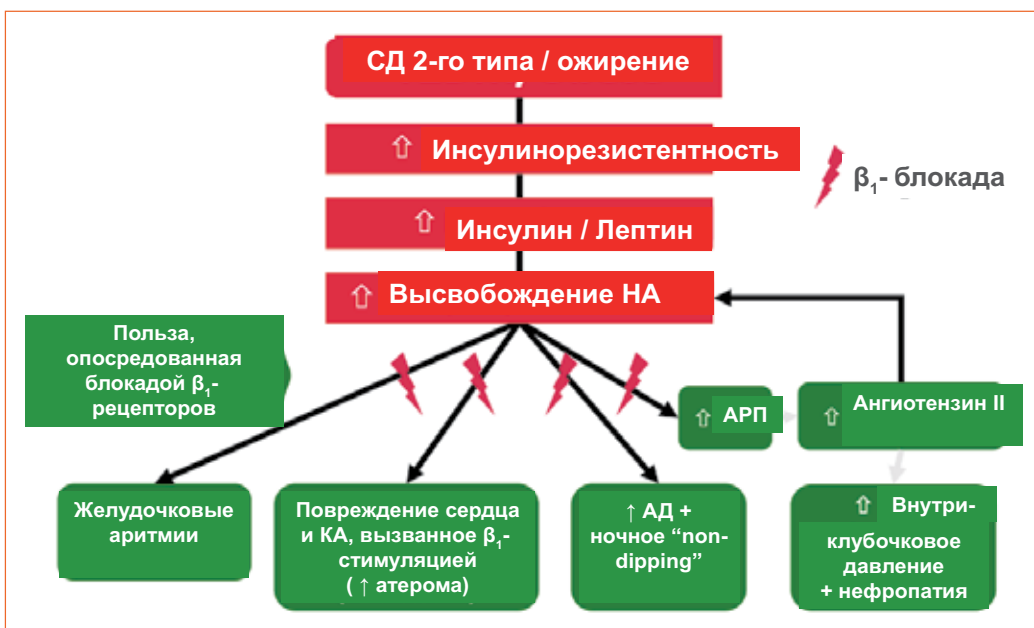
действия – это вообще стимуляторы симпатической активации. Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), при всех их достоинствах, не оказывают никакого влияния ни на ЧСС, ни на сердечный выброс. Поэтому ББ являются препаратами выбора для блокады всех звеньев симпатического овердрайва [19].

При выборе ББ огромное значение имеет его селективность, поскольку **высокоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы** ингибируют симпатическую активность в сердце и почках, сохраняя  $\beta_2$ -опосредованную вазодилатацию и снижая риск неблагоприятных эффектов, опосредованных блокадой  $\beta_2$ -рецепторов, в легких и периферических тканях [19].

Симпатический овердрайв у мужчин молодого / среднего возраста приводит к высокой активности норадреналина, вследствие чего – к хронической стимуляции  $\beta_1$ -адренорецепторов и возникновению порочного круга, который может быть прерван блокадой этих рецепторов. Назначение таким пациентам  $\beta_1$ -селективного ББ улучшает профиль АД, уменьшает ГЛЖ, некроз/апоптоз миокарда, и,

самое главное, снижает порог желудочковой тахикардии (ЖТ) / фибрилляции желудочков (ФЖ), а следовательно – риск внезапной смерти, а также ухудшает условия для образования атеромы. Поэтому **прерывание порочного круга с помощью  $\beta_1$ -селективного ББ позволяет лучше контролировать АГ и снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у мужчин молодого / среднего возраста** [13].

Относительно **назначения ББ пациентам пожилого возраста** долгое время существовали опасения, но в исследовании [20] было показано, что применение бета-блокаторов в течение 1 года у пациентов в возрасте от 70 лет и старше **увеличивало их выживаемость**.



**Рис. 8.** Польза, опосредованная блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов, у пациентов с артериальной гипертензией и центральным ожирением / диабетом / инсулинорезистентностью

Може ли быть полезна  $\beta_1$ -блокада у пацієнтів с АГ і центральним ожирением/сахарним діабетом 2-го типу / інсулінорезистентністю? Учывая патофізіологічні механізми цих захворювань, внутрішню зв'язь АГ, метаболічного синдрому, інсулінорезистентності,  $\beta_1$ -блокада прерыває все отрицательні послідства розвитку інсулінорезистентності і гіперінсулінемії, котрі самі по собі являються симпатостимулюючими факторами [13] (рис. 8). Этот факт доказан. Поэтому больным АГ і центральним ожирением / сахарным діабетом 2-го типу / інсулінорезистентністю **показаны  $\beta_1$ -селективні ББ.**

**Согласно стратегии медикаментозного лечения гипертензии,** представленной в совместных **Рекомендациях по лечению АГ** Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology; ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension; ESH) 2018 года, **назначение ББ необходимо рассмотреть на любом этапе лечения при наличии специфических показаний, таких как СН, стенокардия, перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий (ФП), у молодых женщин, беременных или планирующих беременность** [21].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что совместная ингибция СНС и РААС с помощью бета-блокаторов и блокаторов РААС с помощью комбинации ББ с блокаторами РААС (ингибиторами АПФ, БРА, АМКР) является эффективным способом снижения сердечно-сосудистых рисков у больных АГ и не только этим заболеванием.

**Дополнительная информация.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованной литературы

- Palatini P. Heart rate and the cardiometabolic risk / P. Palatini // *Curr Hypertens Rep.* – 2013. – Vol. 15. – P. 253–59.
- Heusch G. Heart rate and heart failure: not a simple relationship / G. Heusch // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 75. – P. 229–236.
- Cardioprotection: the role of  $\beta$ -blocker therapy / B. M. Egan, J. Basile, R. J. Chilton [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 2005. – Vol. 7 (7). – P. 409–416.
- Willenheimer R. Beta-blockade across the cardiovascular continuum – when and where to use? / R. Willenheimer, E. Erdmann // *Eur. Heart. J. Suppl.* – 2009. – Vol. 11, Suppl. A. – P. A1–A2.
- The Sympathetic nervous system and cardiovascular disease / G. Grassi [et al.], 2008.
- Adrenergic Activation in Hypertension / G. Grassi [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 690–697.
- Julius S. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension / S. Julius, A. V. Pascual, R. London // *Circulation.* – 1971. – Vol. 44 (3). – P. 413–418.
- Guido G. Assessment of Sympathetic Cardiovascular Drive in Human Hypertension. Achievements and Perspectives / G. Guido // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 690–697.
- Giuseppe Mancia. Circulation Research. The Autonomic Nervous System and Hypertension / Giuseppe Mancia // *Review* – 2014. – Vol. 114, Issue 11. – P. 1804–1814.
- Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy / Markus P. Schlaich, David M. Kaye, Elisabeth Lambert [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 560–565.
- Achievement of a target dose of bisoprolol may not be a preferred option for attenuating pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis / S. Xiang, N. Zhang, Z. Yang [et al.] // *Exper. Ther. Med.* – 2016. – Vol. 12 (4). – P. 2027–2038.
- Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure / M. Fukui, A. Goda, K. Komamura [et al.] // *Heart and vessels.* – 2016. – Vol. 31 (2). – P. 173–182.
- Cruickshank J. M. The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine / J. M. Cruickshank. – Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA, 2011.
- Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension / R. J. Huggett, E. M. Scott, S. G. Gilbey [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 3097–3110.
- Palatini P. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy / P. Palatini, A. Benetos, S. Julius // *Drugs.* – 2006. – Vol. 66 (2). – P. 133–144.
- Cruickshank J.M. Are we misunderstanding beta-blockers / J. M. Cruickshank // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 120. – P. 10–27.
- DiFrancesco D. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine / D. DiFrancesco, J. A. Camm // *Drugs.* – 2004. – Vol. 64. – P. 1757–1765.
- Sulfi S. Ivabradine: the first selective sinus node I(f) channel inhibitor in the treatment of stable angina / S. Sulfi, A. D. Timmis // *Int. J. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 60. – P. 222–228.
- Grassi G. Sympathetic overdrive in hypertension: clinical and therapeutic relevance / G. Grassi // *J. Cardiol. Pract.* – 2015. – Vol. 13 (24). – P. 24.
- Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction / S. Gottlieb [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 489–497.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 00. – P. 1–9.

## Резюме

### Симпатичний овердрайв у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Ремодельовання міокарда

Н. Е. Айдаргалієва

Казахський національний медичний університет імені С. Д. Асфендіярова, Республіка Казахстан, Алмати

Гіперактивація симпатичної нервової системи (симпатичний овердрайв) є центральним механізмом розвитку артеріальної гіпертензії. Серед антигіпертензивних препаратів тільки бета-блокатори без внутрішньої симпатичної активності, наприклад, бісопролол, здійснюють повний контроль симпатичної гіперактивації. Високоселективні  $\beta_1$ -адреноблокатори пригнічують симпатичну активність у серці і нирках, зберігаючи  $\beta_2$ -опосередковану вазодилатацію і знижуючи ризик несприятливих ефектів, обумовлених блокадою  $\beta_2$ -рецепторів в легенях і периферійних тканинах.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, симпатичний овердрайв, частота серцевих скорочень, бета-блокатори, селективні  $\beta_1$ -адреноблокатори

## Summary

### Sympathetic overdrive in patients with arterial hypertension. Myocardial remodeling

N. E. Aydargalieva

Kazakh National Medical University named after SD Asfendiyarov, Republic of Kazakhstan, Almaty

Hyperactivation of the sympathetic nervous system (sympathetic overdrive) is the central mechanism for the development of arterial hypertension. Among antihypertensive drugs, only beta-blockers without internal sympathetic activity, for example, bisoprolol, provide complete control of sympathetic hyperactivation. Highly selective  $\beta_1$ -adrenergic blockers inhibit sympathetic activity in the heart and kidneys, preserving  $\beta_2$ -mediated vasodilation and reducing the risk of adverse effects due to  $\beta_2$ -receptor blockade in the lungs and peripheral tissues.

**Key words:** arterial hypertension, sympathetic overdrive, heart rate, beta-blockers, selective  $\beta_1$ -blockers

UA-NP-CONC-PIM-012020-005